



Universidade de Brasília
Faculdade de Educação Física

EFEITOS DELETÉRIOS DA INATIVIDADE FÍSICA NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE SERES HUMANOS

Laressa Araújo Pires
Larissa de Oliveira Paes
Orientador: Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna

Brasília, 4 de dezembro de 2017

Universidade de Brasília
Faculdade de Educação Física

EFEITOS DELETÉRIOS DA INATIVIDADE FÍSICA NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE SERES HUMANOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Educação
Física da Universidade de Brasília como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Educação Física.

Laressa Araújo Pires
Larissa de Oliveira Paes
Orientador: Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna

Brasília, 4 de dezembro de 2017

Dedicatória

Dedicamos esse trabalho aos nossos pais, que nos apoiaram e incentivaram ao longo da nossa jornada acadêmica.

Ao nosso orientador Prof. Dr. Lauro Vianna, pelo incentivo ao nosso trabalho e pela inspiradora dedicação em suas pesquisas na área da Fisiologia do Exercício.

Agradecimentos

Eu, Laressa Araújo Pires, agradeço:

A Deus e a minha família que sempre esteve e está comigo em todos os momentos da minha vida.

Agradeço também ao meu orientador Prof. Dr. Lauro Vianna pela atenção com nosso trabalho.

Agradeço ainda a todos os meus amigos e professores da faculdade, que contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

E um agradecimento especial a minha grande amiga, Larissa Paes, que sempre trabalhou, lutou e me incentivou a continuar buscando o melhor.

Eu, Larissa de Oliveira Paes, agradeço:

Aos meus pais, Celina Angela de Oliveira Vaz e Leonam Santos Paes, que além de serem meu maior apoio, sempre me ensinaram por meio do exemplo a perseverar nas minhas escolhas e objetivos.

Ao orientador do nosso trabalho, Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna, por acreditar no nosso potencial, e também aos demais membros do laboratório NeuroVASQ por proporcionar grande aprendizado sobre uma área de extrema importância dentro da Educação Física.

Agradeço aos colegas de curso, que fizeram parte dessa etapa crucial na minha formação acadêmica, alguns se tornando bons amigos.

Agradeço também a alguns professores que tiveram uma participação especial na minha formação e que me servem de inspiração: Luciana Hagstrom, Ricardo Bezerra, Leonardo Lamas e Guilherme Lopes.

Finalmente, agradeço a minha amiga e parceira nesse projeto, Laressa Araújo, por me acompanhar e apoiar ao longo dos anos de faculdade, sempre da melhor maneira possível.

Resumo

Um bom indicativo de saúde vascular é a função endotelial, que determina a capacidade de dilatação arterial no membro selecionado. Há evidências de que períodos de inatividade prolongada são fator determinante para a perda de função endotelial, o que pode indicar maior risco cardiovascular. No entanto, diferentes protocolos são utilizados para induzir a inatividade física nos sujeitos, e os mecanismos responsáveis pelas alterações na estrutura vascular ainda não são claramente especificados. O objetivo desse estudo foi de fazer um levantamento acerca das principais evidências científicas sobre os efeitos deletérios da inatividade física na função endotelial de seres humanos. Ficou evidenciado a partir dessa revisão a eficácia dos protocolos de repouso acamado, redução da quantidade de passos diários e posição sentada prolongada, em reduzir a função endotelial de seres humanos, porém cada um com suas limitações. Tal redução parece estar fortemente associada ao mecanismo de estresse de cisalhamento, que ao ser reduzido provoca diminuição da ação do vasodilatador óxido nítrico.

Palavras-chave: Disfunção vascular; dilatação fluxo-mediada; exercício; sedentarismo.

Abstract

A good indicator of vascular health is endothelial function, which determines the capacity of arterial dilatation in the selected limb. There is evidence that periods of prolonged inactivity are a determining factor for reduction on endothelial function, which may indicate a higher cardiovascular risk. However, different protocols are used to induce physical inactivity in the subjects, and the mechanisms responsible for changes in vascular structure are not yet clearly specified. The objective of this study was to review the main scientific evidences about the deleterious effects of physical inactivity on the endothelial function of humans. The protocols of bed rest, reduction in the number of daily steps and prolonged sitting, were efficient in reducing endothelial function of limb arteries, but each with its limitations, as shown in this review. Such reduction seems to be strongly associated with the shear stress mechanism, which, when reduced, diminishes the action of the vasodilator nitric oxide.

Key words: Vascular dysfunction; flow-mediated dilation; exercise; sedentary behavior.

Sumário

Capítulo 1 – Introdução	9
Capítulo 2 – Objetivos	12
Capítulo 3 – Função Vascular	13
3.1 – Endotélio: Composição e Funções	13
3.2 – Saúde Vascular	13
3.3 – Mecanismos Regulatórios	13
3.4 – Exercício e Endotélio	15
Estresse Oxidativo	16
Tensão de Cisalhamento (<i>Shear Stress</i>)	17
Capítulo 4 – Inatividade Física e Disfunção Endotelial	19
4.1 – Protocolos de Inatividade	19
Repouso acamado	19
Redução de passos diários	20
Posição sentada prolongada	20
4.2 – Mecanismos responsáveis	22
4.3 – Diferenças entre leitos vasculares	25
4.4 – Diferenças entre sexos	25
Capítulo 5 – Conclusões do Estudo	27
Referências	29

Capítulo 1 – Introdução

A prática de atividade física regular é reconhecida mundialmente como um dos métodos preventivos contra problemas de saúde diversos, e a Organização Mundial da Saúde recomenda no mínimo 150 minutos de atividade física moderada por semana para uma vida saudável (WHO, 2011). O indivíduo que pratique quantidade inferior de atividade física semanal é considerado inativo ou sedentário.

A inatividade física prolongada, ou sedentarismo, há anos é associada ao desenvolvimento de diversas patologias, como obesidade, diabetes mellitus (DeFronzo et al., 2015), osteoartrite, osteoporose (Cooper et al., 1998), doenças respiratórias, renais (Zelle et al., 2017), câncer (Vainshelboim et al., 2017), doença metabólica, entre outras. Além disso, atualmente é apontada como um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (Prasad & Das, 2009).

Estima-se que a inatividade física seja causa de aproximadamente 9% das mortes prematuras no mundo todo, e caso fosse reduzida em apenas 10-25%, 1 milhão de mortes seriam evitadas por ano (Lee et al., 2012). Tal informação é um dado substancial do quão importante é o combate à inatividade física em toda a população mundial, em especial nos países com maior incidência de doenças coronarianas e fatores de risco, como obesidade e diabetes.

Em 2008, 53.673 mortes no Brasil foram atribuídas à inatividade física – 5,3% de todas as mortes no país (de Rezende et al., 2015). Um estudo recente realizado em São Paulo, Brasil (Turi et al., 2014), demonstrou que 76,8% dos

adultos atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), apresentam hipertensão arterial (HA). Dentre os quais apenas 23% indivíduos são considerados ativos. Percebe-se portanto, que a HA tem maior incidência em indivíduos que não praticam atividade física regular.

Dentre os diversos riscos de não se praticar atividade física regular, um dos principais é o aumento da ocorrência de eventos cardíacos, os quais acontecem quando há bloqueio do fluxo sanguíneo em uma das artérias. Indivíduos que passam muito tempo sedentários comumente possuem artérias mais rígidas e maior acúmulo de gordura, especialmente com o avançar da idade (Ananey et al., 2015), o que propicia o bloqueio do fluxo arterial.

Um forte indicativo de saúde vascular é a função endotelial, que determina a capacidade de dilatação arterial no membro selecionado (Yeboah, et al., 2007). Esse mecanismo está associado com as propriedades do endotélio, órgão que regula o tônus muscular, pois detecta e responde aos estímulos internos e externos por meio de complexos receptores de membrana celular, e mecanismos de transdução de sinal, o que provoca nesse órgão a síntese e liberação de substâncias vasoativas, tromborreguladoras e de fator de crescimento. (Corretti et al., 2002)

A perda de função endotelial arterial é uma das características que acompanham respostas inflamatórias crônicas que reduzem a capacidade vasodilatadora preventiva contra a formação de trombos, e aumenta a vasoconstrição e liberação de produtos trombóticos. Os fatores de risco cardiovascular mais conhecidos, como: hipertensão, hiperglicemia, histórico familiar de doença arteriosclerótica prematura, idade e cigarro são todos

associados a uma redução da vasodilatação dependente de função endotelial (Boyle et al., 2013).

Recentemente tem sido afirmado que a inatividade ou mesmo a redução da atividade física podem, a curto prazo, provocar alterações prejudiciais no sistema vascular, que levam à disfunção endotelial (Lei et al., 2012). A disfunção endotelial está também associada à aterosclerose acelerada em animais inativos (Suvorava, Lauer, & Kojda, 2004); (Laufs et al., 2005).

Existe na literatura grande quantidade de evidências que apontam o efeito deletério da inatividade física na função vascular. No entanto, diferentes protocolos são utilizados para induzir a inatividade física nos sujeitos, e os mecanismos responsáveis pelas alterações na estrutura vascular ainda não são claramente especificados. É necessário observar cada método de pesquisa para melhor direcionamento dos estudos nesta área, e assim identificar o real impacto da inatividade física na função vascular.

Tendo em vista a relevância do tema para a prevenção de doenças cardiovasculares e qualidade de vida da população mundial, é importante analisar os efeitos que podem ser gerados na função vascular de seres humanos a partir da inatividade física.

O presente estudo é caracterizado como uma revisão literária das principais publicações a respeito dos efeitos da inatividade física na função endotelial. Os artigos foram obtidos a partir das bases de dados *Pubmed* e *Scielo*. A partir dos artigos encontrados nas bases de dados citadas, foram incluídos estudos que utilizaram protocolos realizados em seres humanos.

Capítulo 2 – Objetivos

Geral

Realizar um levantamento das principais evidências científicas existentes acerca do efeito da inatividade física na função endotelial de seres humanos.

Específicos

Identificar e caracterizar os diferentes métodos utilizados para a indução de inatividade física.

Identificar os mecanismos fisiológicos pelos quais a inatividade física induz disfunção vascular.

Identificar se os efeitos deletérios da inatividade física na função endotelial são similares entre homens e mulheres.

Observar se o grau de disfunção endotelial provocado pela inatividade física é similar entre leitos vasculares.

Capítulo 3 – Função Vascular

3.1 – Endotélio: Composição e Funções

O endotélio é uma monocamada de células que recobre todos os vasos sanguíneos, e opera constantemente para detectar, integrar e realizar transdução de sinais presentes no sangue. Em artérias, o endotélio cumpre um papel fundamental em regular o tônus vascular, fluxo sanguíneo e pressão arterial sistêmica por meio de vários estímulos vasoativos (Mallat et al., 2017).

3.2 – Saúde Vascular

A dilatação arterial fluxo-mediada (FMD) da artéria braquial é apontada como medida preditora de eventos cardiovasculares em humanos idosos (Yeboah et al., 2007). A técnica utiliza ultrassonografia para monitoramento da artéria selecionada e do fluxo. Essa técnica é comumente utilizada na artéria braquial, poplítea e/ou na femoral, dependendo do objetivo de cada estudo.

Para medir a dilatação fluxo-mediada, é registrado o diâmetro da artéria do indivíduo em repouso, e em seguida interrompe-se o fluxo sanguíneo local por 5 minutos. Quando o fluxo é liberado, mede-se o novo diâmetro induzido na artéria (Jarrete et al., 2016). Essa variação de diâmetro representa a dilatação arterial do sujeito, e é um indicativo local da saúde vascular.

3.3 – Mecanismos Regulatórios

O endotélio possui substâncias endógenas que possibilitam regular o tônus vascular. A dilatação endotélio-dependente é mediada por 3 principais agentes: fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), fator polarizante derivado do endotélio (EDHF) e prostaciclina (PGI_2). O óxido nítrico (NO) foi identificado nos anos 80 como EDRF, enquanto que os fatores hiperpolarizantes são vários.

A produção desses fatores no endotélio depende da ação de enzimas como a enzima óxido-nítrico-sintase (eNOs) (Rodrigo, 2017).

Em oposição, a principal substância que age na vasoconstrição é a endotelina 1 (ET-1). A angiotensina (AT) e inibidores da eNOs, em conjunto com a endotelina, agem como vasoconstritores ao bloquear o óxido nítrico no endotélio (Ghebre et al., 2017).

O equilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras é essencial para manutenção da saúde vascular.

Óxido Nítrico

O óxido nítrico é um radical livre gasoso, inorgânico e incolor, sintetizado a partir do aminoácido L-arginina por ação da enzima óxido nítrico sintase (eNOs). Ela ativa outras enzimas responsáveis por gerar a guanosina monofosfato cíclico (GMPc), que em grande concentração acarreta em inibição da liberação de cálcio e altera o estado de fosforilação da miosina, o que acarreta no relaxamento da célula muscular lisa, promovendo a vasodilatação (Fukai et al., 2000).

Foi demonstrado que níveis elevados de substâncias endógenas inibidoras da síntese de NO pela eNOs contribuem para a perda de função endotelial, aumentam o risco cardiovascular e têm relação com morte por todas as causas. (Böger et al., 2009).

Há evidências de que o treinamento resistido de baixa intensidade é capaz de promover ajustes cardiovasculares positivos, ao promover uma maior biodisponibilidade de NO no tecido vascular (Macedo et al., 2016).

Endotelina

A Endotelina (ET-1) é um peptídeo produzido pelo endotélio que age na musculatura vascular como potente vasoconstritor. Sua ação excessiva prolongada pode causar aumento na Pressão Arterial, enrijecimento arterial e disfunção endotelial (Coelho et al., 2017).

O exercício aeróbio regular reduz o tônus vasoconstritor da Endotelina, o que é fator importante na melhor função dilatadora vascular induzida pelo exercício. O tônus vascular da endotelina reduzido pode ser mecanismo cardioprotetor que contribui para a menor incidência de morbidade e mortalidade em adultos obesos/em sobrepeso que aderem à prática regular de atividade física aeróbia (Dow et al., DeSouza, 2017).

3.4 – Exercício e Endotélio

A atividade física regular, além de promover diversos benefícios no sistema cardiovascular em geral, é reconhecida por gerar efeitos cardioprotetores, ao contribuir para a preservação da função endotelial (Maessen et al., 2017).

Já é bem estabelecido na literatura que atletas de esportes de resistência aeróbica, ou *endurance*, possuem melhor função endotelial do que indivíduos sedentários, tanto no caso de jovens como em idosos (Rinder et al., 2000; Rywik et al., 1999; DeSouza et al., 2000). Também acredita-se que essa melhora na função endotelial ocorra desde a infância (Abbott et al., 2002) o que demonstra a importância da prática de atividade física regular para a saúde vascular durante todas as fases da vida.

O estudo de Clarkson et al. (1999) mostrou que a função endotelial na artéria braquial de homens jovens e saudáveis pode ser melhorada após 10 semanas de exercício físico regular. Essa mudança na dilatação medida pelo fluxo foi relacionada apenas ao exercício físico, sendo independente das mudanças no tamanho do vaso basal, respostas à hiperemia, colesterol total e lipoproteínas.

Em uma revisão de 2008, Gordon e colaboradores afirmam que a atividade física moderada pode prevenir a deterioração endotelial causada pelo envelhecimento, e melhorar a função endotelial de indivíduos com doenças cardiovasculares ou com fator de risco. O principal motivo apontado por ele seria a maior biodisponibilidade de NO provocada pelo estresse físico.

Estresse Oxidativo

Um mecanismo de importância no processo de perda de função endotelial decorrente da inatividade é o estresse oxidativo. Inicialmente associado à disfunção endotelial e aterosclerose em ratos (Laufs et al., 2005), o estresse oxidativo é causado por desequilíbrios de fatores pró e antioxidantes, presente em uma grande variedade de condições patológicas (Costa-Hong et al., 2009). Quando há elevada produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que sobrepeça a capacidade de tamponamento do sistema antioxidante, ocorre a oxidação excessiva de proteínas, lipídios carboidratos e DNA, o que determina o estado de estresse oxidativo (Cai & Harrison, 2000)

O estudo de Costa e colaboradores (2009) mostrou que o estresse oxidativo se correlaciona negativamente com a FMD, e tem como seu principal

efeito a redução da atividade biológica do NO, processo que desencadeia a disfunção endotelial.

Foi recentemente demonstrado que indivíduos ativos têm a função endotelial preservada, com concomitante redução da ativação de enzimas geradoras de espécies reativas de oxigênio, como a NOX2 (variação da NADPH oxidase, que gera superóxidos). Além disso, a atividade da NOX2 tem sido caracterizada como preditora da FMD, o que indica que o exercício físico gera menor ativação dessa enzima, e como resultado, maior disponibilidade de óxido nítrico (Cangemi et al., 2017).

O estresse oxidativo vascular elevado está associado não apenas à redução da função endotelial, mas também é preditor de risco de eventos cardíacos em pacientes com doença arterial coronariana (Heitzer et al., 2001).

Tensão de Cisalhamento (*Shear Stress*)

Foi demonstrado por Tinken que o estresse de cisalhamento induzido pelo exercício é o principal estímulo fisiológico para as adaptações na FMD, bem como na remodelagem vascular proporcionados pelo treinamento (Tinken et al., 2010). Em 8 semanas de treinamento bilateral de *handgrip* (preensão manual) 3 vezes na semana, os voluntários tinham um *cuff* em um dos membros para bloquear os efeitos do fluxo aumentado no exercício. Ao final da intervenção, o membro que sofreu ação do *shear stress* teve aumento significativo na FMD braquial, ao contrário do membro que tinha o fluxo mantido em níveis basais por meio do *cuff*. A tensão de cisalhamento passa então a ser evidenciada como um mecanismo necessário para adaptações positivas na função vascular.

Alguns autores afirmam que os mecanismos de ação que fazem com que o endotélio sofra adaptações positivas devido ao exercício físico são decorrentes principalmente de uma maior presença do NO que é ativado por mecanossensores, estimulados pela tensão de cisalhamento – *shear stress* (Fan, et al., 1998; Yan et al., 1999).

Gavin (2004), e Fukai (2000), afirmam também que o exercício físico induz o aumento da produção de antioxidantes e fatores angiogênicos, que influenciam na produção de óxido nítrico. Assim, o principal mediador das alterações positivas do exercício físico sobre o endotélio é muito provavelmente o cisalhamento induzido pelo fluxo aumentado, graças ao seu potencial para elevar os níveis de NO disponível.

Capítulo 4 – Inatividade Física e Disfunção Endotelial

A prática regular de atividade física moderada é capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de doenças coronarianas, doenças cerebrovasculares e formação de trombos venosos (Armstrong et al., 2015). Em oposição, a inatividade física tem se mostrado uma das maiores causas de doenças cardiovasculares (Kohl, 2001).

O termo disfunção endotelial vem sendo utilizado para referir-se a várias condições patológica, propriedades anticoagulantes e antiinflamatórias no endotélio, bem como alterações na modulação do crescimento vascular (Gimbrone, 1995).

Recentes evidências apontam os efeitos negativos da inatividade física – tanto aguda como crônica – na função endotelial de seres humanos.

4.1 – Protocolos de Inatividade

Repouso acamado

No estudo de Nosova Nosova et al. (2014), foi utilizado o protocolo de inatividade total em que os participantes ficavam acamados por 5 dias. Como resultado após o período de inatividade, ocorreram redução de 2% na FMD da artéria braquial e na artéria femoral, maior rigidez arterial e aumento na pressão arterial diastólica (PAD). Não foi encontrado aumento significativo nos marcadores inflamatórios e metabólicos. A partir desses resultados foi proposto que a inatividade física pode, a curto prazo, promover um “descondicionamento” vascular, caracterizado por resposta endotelial reduzida e menor vasodilatação, que resultam em rigidez e tônus arterial basal aumentados. Os efeitos negativos

causados no endotélio a curto prazo parecem ser reversíveis com o retorno às atividades físicas.

Redução de passos diários

Em 2013 foram apresentadas as primeiras evidências de efeitos deletérios na estrutura vascular devido à redução de atividade física diária em humanos (Boyle et al., 2013). Boyle e colaboradores propuseram que, após 5 dias de atividade física significativamente reduzida, os voluntários sofreriam redução na FMD das artérias poplítea e braquial. Após reduzir a atividade física de 10.000 passos diários para 5.000 passos diários durante os 5 dias de intervenção, pôde-se observar redução significativa na FMD apenas da artéria poplítea, bem como redução do diâmetro da artéria braquial, e elevação na quantidade de micropartículas endoteliais.

O método de redução de passos diários demonstra a perda de função endotelial de maneira similar à experimentada pela população em geral, com o aumento dos empregos que não exigem grande locomoção, a falta de tempo livre para práticas de lazer corporais, e as facilidades proporcionadas pela internet, como compras online e entretenimento.

Posição sentada prolongada

Foi demonstrado por (McManus et al., 2015) que um período de 3h de permanência ininterrupta em posição sentada reduz significativamente a capacidade de dilatação fluxo-mediada da artéria femoral de garotas jovens (7-10 anos). Nesse mesmo estudo, ficou também evidenciado que pequenos intervalos de 10min de exercício a cada hora de período sentado pode ser um efetivo modo de prevenir os efeitos deletérios na função vascular. Thosar (2015),

também demonstrou resultados similares em estudo realizado com homens saudáveis e sedentários. Em seus resultados, a partir de 1h a FMD já é reduzida e permanece em declínio durante as 2 horas seguintes, efeito que pode ser revertido com apenas 5min de exercício de intensidade leve a cada hora.

O recente estudo de Walsh e colaboradores demonstrou que ao manter a perna em posição flexionada por apenas 3h, ocorre redução na FMD da artéria poplítea. Ao manter os indivíduos em posição deitada com uma das pernas em flexão de 90° no quadril e joelho (Figura 1), observou-se perda na função dilatadora da artéria poplítea, mas não houve redução significativa na FMD da perna controle, a qual permaneceu estendida (Walsh et al., 2017). Tal resultado indica que a redução da função endotelial, que acompanha períodos prolongados na posição sentada, está diretamente relacionada com o fato de que a artéria se mantém flexionada, evento que implica na redução do fluxo arterial no membro. Essa perturbação no fluxo representa também redução da taxa de cisalhamento no membro, conforme observado ao longo das 3h de inatividade do estudo.

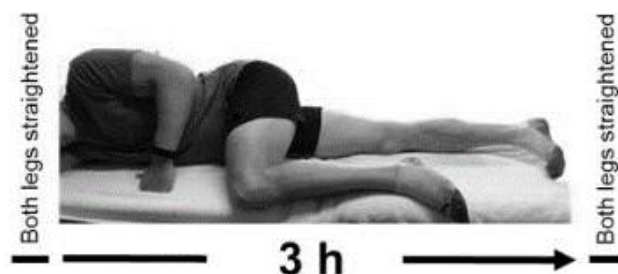


Figura 1. Posição deitada com flexão unilateral do quadril e joelho para simular a flexão arterial que ocorre no período de posição sentada.

Os estudos realizados com posição sentada prolongada são de extrema importância prática, pois representam uma realidade vivenciada pela maioria da população, em especial os adultos, que tendem a se manter sentados na maior parte do dia, e nem sempre realizam pausas frequentes a cada hora. Além de a maioria dos ambientes de estudo e de trabalho serem projetados para que as pessoas se mantenham nessa posição.

4.2 – Mecanismos responsáveis

O principal mecanismo apontado como responsável pela redução da função endotelial decorrente da inatividade física é o estresse de cisalhamento.

Uma estratégia alternativa para manutenção da função endotelial em períodos prolongados na posição sentada é realizar uma sessão de exercício aeróbio previamente ao período de inatividade. O estudo de Morishima (2017), demonstrou que 45 minutos de exercício em bicicleta ergométrica foram capazes de prevenir a perda de função endotelial causada por 3h de posição sentada. Além disso, permanecer por 3h em inatividade na posição ortostática não gerou alterações significativas na FMD da artéria poplítea. Assim como previamente citado no estudo de Welsh, a perda de função endotelial parece estar associada à posição de flexão da artéria, que compromete o fluxo sanguíneo e reduz a tensão de cisalhamento no membro.

Morishima já havia demonstrado também, em 2016, que os efeitos deletérios induzidos pela posição sentada prolongada podem ser prevenidos com movimentos curtos e intermitentes das pernas, de maneira a aumentar o

fluxo sanguíneo local e portanto, o estresse de cisalhamento arterial (Morishima et al., 2016).

Restaino e colaboradores propuseram, em 2016, que a perda de função endotelial provocada por período prolongado na posição sentada seria mediada pela redução no *shear stress* (estresse de cisalhamento induzido pelo fluxo arterial). Em seu estudo, os voluntários eram submetidos a 3h de inatividade em posição sentada, no entanto um dos pés ficava submerso em água aquecida a 42°C, como forma de aumentar o fluxo sanguíneo local e consequentemente aumentar o *shear stress* (Figura 2). Assim, era possível comparar os efeitos do período de inatividade na perna aquecida e na perna controle.

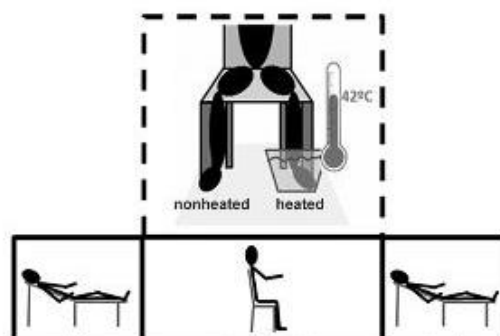


Figura 2. Representação gráfica do aquecimento unilateral do pé do avaliado, como estratégia para aumentar o fluxo sanguíneo local e consequentemente o estresse de cisalhamento no interior das artérias do membro.

Ao prevenir a redução do *shear stress* na perna aquecida, com o aumento do fluxo, não houve redução na FMD. Em contraste, a perna controle – que não foi aquecida, sofreu redução da FMD avaliada após as 3h de inatividade (Restaino et al., 2016). O fato de que o fluxo local foi reduzido na perna controle e aumentado na perna aquecida durante a intervenção, levando à diferença da FMD entre as duas pernas, indica a relação entre os mecanismos locais de

manutenção do tônus vascular e a preservação da função endotelial. Tal resultado evidencia que o *shear stress* reduzido é um mecanismo mediador da disfunção endotelial nos membros inferiores em posição sentada.

O recente estudo de Teixeira et al. (2017), dá suporte à teoria de que o *shear stress* é mecanismo chave no processo que resulta em disfunção vascular de membros inferiores. Em um protocolo de redução de passos diários (>5000) que durou 5 dias, os voluntários realizavam aquecimento de um dos pés em água com temperatura de 42°C, 3 vezes por dia, a fim de aumentar o fluxo local e induzir o aumento da taxa de cisalhamento. Ao fim dos 5 dias, houve perda de função endotelial na perna controle (não aquecida), mas não na perna experimental (aquecida). Assim, ficou evidenciado que é possível prevenir os efeitos deletérios da inatividade física na função endotelial, ao induzir a manutenção do principal mecanismo responsável por esse fenômeno: a tensão de cisalhamento.

O estresse oxidativo também parece ter um papel no processo, apesar de pouco claro. Robinson et al. (2017) demonstraram que o exercício aeróbico previne a disfunção endotelial por meio de uma redução no estresse oxidativo. No entanto, outro estudo recente demonstrou que o exercício aeróbico prévio a 3 horas de inatividade em posição sentada foi capaz de prevenir a redução na FMD da artéria femoral, mesmo sem alterações no stress oxidativo, níveis de endotelina e óxido nítrico (Ballard et al., 2017). De acordo com esse resultado, o *shear stress* tem papel essencial na preservação da função endotelial durante inatividade, mas independe dos mecanismos de estresse oxidativo. A fim de

melhor compreender tal fenômeno, é necessários mais investigações acerca dos mecanismos citados.

4.3 – Diferenças entre leitos vasculares

Em estudo acerca dos efeitos de 8 dias de inatividade unilateral de membros superiores, os indivíduos foram instruídos a utilizar uma tipoia para manter o braço não-dominante imobilizado durante o período de intervenção. O período de inatividade não foi capaz de induzir redução significativa da FMD da artéria braquial dos indivíduos (Birk et al., 2013).

No estudo de Boyle foi apresentado diferença entre a FMD das artérias poplítea e braquial. A diferença entre leitos vasculares apresentada no estudo de Boyle pode ser decorrente da maior redução de atividade nos membros inferiores em relação aos membros superiores, uma característica do protocolo de redução de passos diários. Uma vez que há ação local dos componentes vasodilatadores do endotélio, pode-se supôr que o membro mais prejudicado será aquele que tiver maior redução no nível de atividade física.

A literatura demonstra que os efeitos deletérios da inatividade física são predominantemente significativos nos membros inferiores em relação aos membros superiores, o que pode servir também de alerta quanto aos riscos de permanecer muito tempo sem atividade de membros inferiores.

4.4 – Diferenças entre sexos

As alterações hormonais vivenciadas pela população feminina ao longo da vida têm impacto na saúde vascular, o que indica a possibilidade de haver diferenças entre as adaptações endoteliais de homens e mulheres quando submetidos à inatividade física.

De acordo com Skaug (2014), a presença de fatores de risco cardiovascular, como síndrome metabólica, hiperglicemia e baixa aptidão física está mais fortemente associada com a disfunção endotelial nas mulheres do que em homens.

Além disso, evidências indicam que mulheres em pós-menopausa possuem resposta reduzida à FMD, o que demonstra disfunção endotelial transiente e maior risco dessa população desenvolver problemas cardíacos futuros. A alteração hormonal intermitente de mulheres pré-menopausa parece ser suficiente para proporcionar ação cardioprotetora, que é extinta após o período de menopausa (Serviente et al., 2016).

Parker e colaboradores (2016) afirmam que o exercício aeróbico regular não protege contra a disfunção endotelial que acompanha a menopausa e deficiência de estrogênio. Apesar de ser associado com uma redução no estresse oxidativo e marcadores inflamatórios, o exercício não foi capaz de proteger a função endotelial da vasculatura braquial de mulheres em pós-menopausa.

Em contraste, o estudo de Nyberg (2017) demonstrou que durante a fase inicial da menopausa, a atividade física pode reverter a redução da sensibilidade vascular prevista para essa fase. Sugere então que as adaptações vasculares benéficas decorrentes do treinamento físico podem ser preservadas na menopausa.

Com o desenvolvimento de novos estudos acerca dos efeitos da inatividade física na função endotelial, surge também o interesse em identificar as possíveis diferenças dessas adaptações vasculares entre gêneros.

Capítulo 5 – Conclusões do Estudo

O objetivo desse estudo foi de fazer um levantamento acerca das principais evidências sobre os efeitos deletérios da inatividade física na função endotelial de seres humanos. Já está bem estabelecido na literatura que períodos de inatividade prolongada são fator determinante para a perda de função endotelial, que pode indicar maior risco cardiovascular.

Nas investigações apresentadas nessa revisão, podemos observar que os diferentes protocolos de indução da inatividade todos se mostram eficazes para induzir a redução da função endotelial. Dentre esses protocolos, o de redução de passos diários e o protocolo de posição sentada prolongada são os que mais se aproximam da realidade cotidiana da maioria da população, que tende a passar longos períodos de inatividade no ambiente de trabalho ou mesmo no lar. O repouso acamado é eficiente ao demonstrar redução na FMD de diversos leitos vasculares, e pode ser comparado a um período de hospitalização.

Os mecanismos responsáveis pela redução na função endotelial após período inativo parecem ser principalmente representados pelo estresse de cisalhamento, que ao ser reduzido resulta também na redução da presença e ação de fatores vasoativos do endotélio. O estresse oxidativo também apresenta alguma relação com o fenômeno, ainda não bem determinada. Os estudos mais recentes visam melhor compreensão desses mecanismos.

A disfunção endotelial, apesar de fortemente associada ao envelhecimento, ocorre de maneira significativa em jovens que experimentem períodos de inatividade prolongada. É associada também ao período de

menopausa, devido à queda hormonal feminina nesse período, porém ainda não há evidências claras quanto a diferenças entre a disfunção endotelial de mulheres e homens jovens.

As diferenças entre leitos vasculares existentes na literatura podem ser devido à maior redução de atividade física nos membros inferiores, visto que em repouso acamado foi apresentada redução na FMD braquial. É necessário investigar tais diferenças com um protocolo que induza inatividade física similar entre membros para confirmação dos motivos dessa diferença.

Por fim, apesar de a inatividade, em especial de membros inferiores, se mostrar prejudicial à saúde vascular, algumas estratégias simples que aumentam o fluxo local para prevenir tais efeitos deletérios já se mostram muito eficazes: como o aquecimento do membro por água quente, movimento intermitente do membro, ou mesmo curtos períodos de atividade a cada hora de inatividade.

Referências

- Abbott, R. A., Harkness, M. A., & Davies, P. S. W. (2002). Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5-10 year old children. *Atherosclerosis*, 160(1), 233–239. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(01\)00566-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00566-4)
- Ananey, O. Mac, McLoughlin, B., Leonard, A., Maher, L., Gaffney, P., Boran, G., & Maher, V. (2015). Inverse Relationship between Physical Activity, Adiposity, and Arterial Stiffness in Healthy Middle-Aged Subjects. *Journal of Physical Activity and Health*, 12(12), 1576–1581. <https://doi.org/10.1123/jpah.2014-0395>
- Armstrong, M. E. G., Green, J., Reeves, G. K., Beral, V., & Cairns, B. J. (2015). Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity: Large prospective study of women in the United Kingdom. *Circulation*, 131(8), 721–729. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010296>
- Ballard, K. D., Duguid, R. M., Berry, C. W., Dey, P., Bruno, R. S., Ward, R. M., & Timmerman, K. L. (2017). Effects of prior aerobic exercise on sitting-induced vascular dysfunction in healthy men. *European Journal of Applied Physiology*, 0(0), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3738-2>
- Birk, G. K., Dawson, E. A., Timothy Cable, N., Green, D. J., & Thijssen, D. H. J. (2013). Effect of unilateral forearm inactivity on endothelium-dependent vasodilator function in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 113(4), 933–940. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2505-7>
- Böger, R. H., Sullivan, L. M., Schwedhelm, E., Wang, T. J., Maas, R., Benjamin, E. J., ... Vasan, R. S. (2009). Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*, 119(12), 1592–1600. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838268>
- Boyle, L. J., Credeur, D. P., Jenkins, N. T., Padilla, J., Leidy, H. J., Thyfault, J. P., ... Herrington, D. (2013). Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 115(10), 1519–25. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00837.2013>
- Cai, H., & Harrison, D. G. (2000). The Role of Oxidant Stress. *Circulation Research*, 840–844. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.10.840>
- Cangemi, R., Loffredo, L., Battaglia, S., Perri, L., Santulli, M., Carnevale, R., ... Violi, F. (2017). Does regular physical exercise preserve artery dilatation by lowering Nox2-related oxidative stress? *Antioxidants & Redox Signaling*, ars.2017.7296. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7296>
- Clarkson, P., Montgomery, H. E., Mullen, M. J., Donald, A. E., Powe, A. J., Bull, T., ... Deanfield, J. E. (1999). Exercise training enhances endothelial function in young men. *Journal of the American College of Cardiology*, 33(5), 1379–1385. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00036-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00036-4)
- Coelho, S. C., Berillo, O., Caillon, A., Ouerd, S., Fraulob-Aquino, J. C., Barhoumi, T., ... Schiffrin, E. L. (2017). Three-Month Endothelial Human Endothelin-1 Overexpression Causes Blood Pressure Elevation and Vascular and Kidney Injury. *Hypertension*, HYPERTENSIONAHA.117.09925. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09925>

- Cooper, C., Inskip, H., Croft, P., Campbell, L., Smith, G., McLaren, M., & Coggon, D. (1998). Individual risk factors for hip osteoarthritis: Obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol*, 147(6), 516–522.
- Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., ... Vogel, R. (2002). Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(2), 257–265. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6)
- Costa-Hong, V., Bortolotto, L. A., Jorgetti, V., Consolim-Colombo, F., Krieger, E. M., & Lima, J. J. G. De. (2009). Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 92(5), 413–418. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000500013>
- de Rezende, L. F. M., Rabacow, F. M., Viscondi, J. Y. K., Luiz, O. do C., Matsudo, V. K. R., & Lee, I.-M. (2015). Effect of Physical Inactivity on Major Noncommunicable Diseases and Life Expectancy in Brazil. *Journal of Physical Activity and Health*, 12(3), 299–306. <https://doi.org/10.1123/jpah.2013-0241>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, (July), 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- DeSouza, C. A., Shapiro, L. F., Clevenger, C. M., Dinunno, F. A., Monahan, K. D., Tanaka, H., & Seals, D. R. (2000). Regular Aerobic Exercise Prevents and Restores Age-Related Declines in Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Men. *Circulation*, 102(12), 1351–1357. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.12.1351>
- Dow, C. A., Stauffer, B. L., Brunjes, D. L., Greiner, J. J., & DeSouza, C. A. (2017). Regular aerobic exercise reduces endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in overweight and obese adults. *Experimental Physiology*, 102(9), 1133–1142. <https://doi.org/10.1113/EP086454>
- Emily V. Nosova, Priscilla Yen, Karen C. Chong, Hugh F. Alley, Eveline O. Stock, Alex Quinn, Jason Hellmann, Michael S. Conte, Christopher D. Owens, M., & Spite, and S. M. G. (2014). Short-term Physical Inactivity Impairs Vascular Function. *Journal of Surgical Research*, 27(3), 320–331. <https://doi.org/10.1002/nbm.3066.Non-invasive>
- García-Cardena, G., Fan, R., Shah, V., Sorrentino, R., Cirino, G., Papapetropoulos, A., & Sessa, W. C. (1998). Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. *Nature*, 392(6678), 821–824.
- Fukai, T., Siegfried, M. R., Ushio-fukai, M., Cheng, Y., Kojda, G., & Harrison, D. G. (2000). Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *Journal of Clinical Investigation*, 105(11), 1631–1639.
- Gavin, T. P., Robinson, C. B., Yeager, R. C., England, J. A., Nifong, L. W., & Hickner, R. C. (2004). Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, 96(1), 19–24.
- Ghebre, Y. T., Yakubov, E., Wong, W. T., Krishnamurthy, P., Sayed, N., Sikora, A. G., & Bonnen, M. D. (2016). Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy. *Translational medicine (Sunnyvale, Calif.)*, 6(4). Gimbrone, M. A.

- (1995). Vascular endothelium: An integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*, 75(6 SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(95\)80016-L](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80016-L)
- Gordon, J. L., Lavoie, K. L., Arsenault, A., Ditto, B., & Bacon, S. L. (2008). Health behaviors and endothelial function. *Journal of Behavioral Medicine*, 31(1), 5–21. <https://doi.org/10.1007/s10865-007-9129-0>
- Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., Meinertz, T., & Münzel, T. (2001). Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 104(22), 2673-2678..
- Jarrete, A. P., Zanesco, A., & Delbin, M. A. (2016). Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation in diabetic patients: Effects of physical exercise. *Motriz: Revista de Educação Física*, 22(1), 3–11. <https://doi.org/10.1590/S1980-65742016000100001>
- Kohl, H. W. (2001). Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(Supplement), S472–S483. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00017>
- Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Münzel, T., Eisenhauer, M., Böhm, M., & Nickenig, G. (2005). Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(4), 809–814. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000158311.24443.af>
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., ... Wells, J. C. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, 380(9838), 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9)
- Lei, B., Nakano, D., Fujisawa, Y., Liu, Y., Hitomi, H., Kobori, H., ... Nishiyama, A. (2012). N-type calcium channel inhibition with cilnidipine elicits glomerular podocyte protection independent of sympathetic nerve inhibition. *Journal of Pharmacological Sciences*, 119(4), 359–67. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.07.014>.Aqueous
- Macedo, F. N., Mesquita, T. R. R., Melo, V. U., Mota, M. M., Silva, T. L. T. B., Santana, M. N., ... Santana-Filho, V. J. (2016). Increased Nitric Oxide Bioavailability and Decreased Sympathetic Modulation Are Involved in Vascular Adjustments Induced by Low-Intensity Resistance Training. *Frontiers in Physiology*, 7(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00265>
- Maessen, M. F. H., van Mil, A. C., Straathof, Y., Riksen, N. P., Rongen, G. A. P. J. M., Hopman, M. T. E., ... Thijssen, D. H. J. (2017). Impact of lifelong exercise training on endothelial ischemia-reperfusion and ischemic preconditioning in humans. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, (0), ajpregu.00466.2016. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00466.2016>
- Mallat, R. K., John, C. M., Kendrick, D. J., Andrew, P., Khaddaj, R., John, C. M., ... Braun, A. P. (2017). Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences The vascular endothelium : A regulator of arterial tone and interface for the immune system immune system. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 0(0), 1–13. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1394267>
- McManus, A. M., Ainslie, P. N., Green, D. J., Simair, R. G., Smith, K., & Lewis, N. (2015). Impact of prolonged sitting on vascular function in young girls.

- Experimental Physiology*, 100(11), 1379–1387. <https://doi.org/10.1113/EP085355>
- Morishima, T., Restaino, R. M., Walsh, L. K., Kanaley, J. A., Fadel, P. J., & Padilla, J. (2016). Prolonged sitting-induced leg endothelial dysfunction is prevented by fidgeting. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 311(1), H177–H182. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00297.2016>
- Morishima, T., Restaino, R. M., Walsh, L. K., Kanaley, J. A., & Padilla, J. (2017). Prior exercise and standing as strategies to circumvent sitting-induced leg endothelial dysfunction. *Clinical Science*, 131(11), 1045–1053. <https://doi.org/10.1042/CS20170031>
- Prasad, D., & Das, B. (2009). Physical inactivity : A cardiovascular risk factor. *Indian Journal of Medical Sciences*, 63(1), 33. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.49082>
- Restaino, R. M., Walsh, L. K., Morishima, T., Vranish, J. R., Martinez-Lemus, L. A., Fadel, P. J., & Padilla, J. (2016). Endothelial dysfunction following prolonged sitting is mediated by a reduction in shear stress. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, ajpheart.00943.2015. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00943.2015>
- Rinder, M. R., Spina, R. J., & Ehsani, A. A. (2000). Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance- trained men. *Journal of Applied Physiology*, 88(2), 761–766.
- Rywik, T. M., Blackman, M. R., Yataco, A. R., Vaitkevicius, P. V, Zink, R. C., Cottrell, E. H., ... Fleg, J. L. (1999). Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 87(6), 2136–42.
- Serviente, C., Troy, L. M., de Jonge, M., Shill, D. D., Jenkins, N. T., & Witkowski, S. (2016). Endothelial and Inflammatory Responses to Acute Exercise in Perimenopausal and Late Postmenopausal Women. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, (36), ajpregu.00189.2016. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00189.2016>
- Skaug, E. A., Madssen, E., Aspenes, S. T., Wisløff, U., & Ellingsen, Ø. (2014). Cardiovascular risk factors have larger impact on endothelial function in self-reported healthy women than men in the HUNT3 fitness study. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101371>
- Suvorava, T., Lauer, N., & Kojda, G. (2004). Physical inactivity causes endothelial dysfunction in healthy young mice. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(6), 1320–1327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.030>
- Teixeira, A. L., Padilla, J., & Vianna, L. C. (2017). Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress. *Journal of Applied Physiology*, 123(1), 49–54. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00001.2017>
- Thosar, S. S., Bielko, S. L., Mather, K. J., Johnston, J. D., & Wallace, J. P. (2015). Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(4), 843–849. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000000479>
- Tinken, T. M., Thijssen, D. H. J., Hopkins, N., Dawson, E. A., Cable, N. T., & Green, D. J. (2010). Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*, 55(2), 312–318. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146282>

- Turi, B. C., Codogno, J. S., Fernandes, R. A., & Monteiro, H. L. (2014). Physical activity, adiposity and hypertension among patients of public healthcare system. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 17(4), 925–937. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040011>
- Vainshelboim, B., Müller, J., Lima, R. M., Nead, K. T., Chester, C., Chan, K., ... Myers, J. (2017). Cardiorespiratory fitness, physical activity and cancer mortality in men. *Preventive Medicine*, 100, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.04.014>
- Walsh, L. K., Restaino, R. M., Martinez-Lemus, L. A., & Padilla, J. (2017). Prolonged leg bending impairs endothelial function in the popliteal artery. *Physiological Reports*, 5(20), e13478. <https://doi.org/10.14814/phy2.13478>
- WHO. (2011). Global Recommendations on Physical Activity for Health. *World Health*, 2011–2011.
- Yan, C., Takahashi, M., Okuda, M., Lee, J., & Berk, B. C. (1999). Fluid Shear Stress Stimulates Big Mitogen-activated Protein Kinase 1 (BMK1) Activity in Endothelial Cells, 274(1), 143–150.
- Yeboah, J., Crouse, J. R., Hsu, F. C., Burke, G. L., & Herrington, D. M. (2007). Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: The cardiovascular health study. *Circulation*, 115(18), 2390–2397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678276>
- Zelle, D. M., Klaassen, G., van Adrichem, E., Bakker, S. J. L., Corpeleijn, E., & Navis, G. (2017). Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nature Reviews Nephrology*, 13(3), 152–168. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.187>